

Lehrstuhl für Urologie
(Prof. Dr. med. C. F. Rothauge)
Abteilung für Anaesthesiologie
(Prof. Dr. med. H. L'Allemand)
der Justus Liebig-Universität Gießen

Über die Beeinflussung der Nierenfunktion durch Prämedikation und Narkose

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät
der Justus Liebig-Universität Gießen

Vorgelegt von

Volker Metz
aus Gießen

Gießen 1969
1

Lehrstuhl für Urologie
(Prof. Dr. med. C. F. Rothauge)
Abteilung für Anaesthesiologie
(Prof. Dr. med. H. L'Allemand)
der Justus Liebig-Universität Gießen

Über die Beeinflussung der Nierenfunktion durch Prämedikation und Narkose

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät
der Justus Liebig-Universität Gießen

Vorgelegt von

Volker Metz
aus Gießen

Gießen 1969



Dekan: Professor Dr. H. Rettig

Referent: Professor Dr. C.F. Rothauge

Correferent: Professor Dr. H.A. Kühn

Tag der mündlichen Prüfung: 4. November 1969

I N H A L T S Ü B E R S I C H T

- 1.0 EINLEITUNG u. PROBLEMSTELLUNG
- 2.0 METHODIK
 - 2.1 Prämedikation
 - 2.2 Narkose
 - 2.3 Phenolrotprobe
 - 2.4 Endogene Kreatininclearance
 - 2.5 Bemerkungen u. Kritik der Methodik
 - 2.5.1 Phenolrotprobe
 - 2.5.2 Endogene Kreatininclearance
 - 2.6 Statistische Berechnungen
- 3.0 ERGEBNISSE
 - 3.1 Beeinflussung der Nierenfunktion durch Prämedikation
 - 3.1.1 Wirkung auf die Phenolrotausscheidung
 - 3.1.2 Wirkung auf die endogene Kreatininclearance
 - 3.1.3 Wirkung auf die Harnausscheidung
 - 3.1.4 Das Verhalten des Blutdruckes während Prämedikation
 - 3.2 Beeinflussung der Nierenfunktion durch Narkose
 - 3.2.1 Wirkung auf die Phenolrotprobe
 - 3.2.2 Wirkung auf die endogene Kreatininclearance
 - 3.2.3 Wirkung auf die Harnausscheidung
 - 3.2.4 Das Verhalten des Blutdruckes während Narkose

4.0 DISKUSSION

4.1 Wirkung der Prämedikation auf die Nierenfunktion

4.2 Wirkung der Narkose auf die Nierenfunktion

5.0 ZUSAMMENFASSUNG

6.0 TABELLEN

7.0 Literaturverzeichnis

1.0 EINLEITUNG und PROBLEMSTELLUNG

Nach operativen Eingriffen werden gelegentlich Oligurien und Anurien beobachtet (GEISTHÖVEL, SERRA u.a.). Als Hauptursachen werden Blutdruckschwankungen, Flüssigkeitsverluste, der chirurgische Eingriff selbst, sowie die spezifische Wirkung von Narkotika angeschuldigt.

In der vorliegenden Arbeit soll untersucht werden, ob und in welchem Ausmaß die von der Anästhesieabteilung bei urologischen Eingriffen routinemäßig angewandte Prämedikation und Narkose zu einer Beeinflussung der Nierenfunktion führt.

Das untersuchte Kollektiv (67 männliche Patienten im Alter zwischen 40 und 72 Jahren) enthielt sowohl Nierengesunde als auch Patienten mit Einschränkungen der Nierenfunktion.

Um eine Beeinträchtigung der Nierenfunktion durch Blutverluste und den operativen Eingriff am Urogenitalsystem auszuschließen, erfolgten alle unsere Untersuchungen vor Durchführung des Eingriffes.

Zur Prüfung der Nierenfunktion bedienten wir uns des intravenösen Phenolrottestes (PSP-Probe) und der endogenen Kreatininclearance (endog.C_k).

2.0 METHODIK

2.1 Die Prämedikation

Die Prämedikation als medikamentöse Vorbereitung vor urologisch-instrumentellen Eingriffen erfolgte als Mischspritze, wobei ohne Berücksichtigung des Gewichtes der Patienten 100 mg Dolantin^R und 0,5 mg Bellafolin^R 30 Minuten vor Versuchsbeginn intramuskulär gegeben wurden.

Eine Beeinflussung der Nierenfunktion durch den instrumentellen Eingriff, wie sie von PRAT und KOCVARA bei der seitengetrennten Phenolrotprobe beschrieben wurde (nach Nierenkatheterismus Abfall der Ausscheidungswerte um ungefähr 20%) entfiel bei unseren Versuchen, da während des laufenden Versuches kein instrumenteller Eingriff vorgenommen wurde.

2.2 Die Narkose

Um eine für klinische Belange relevante Aussage über den Einfluß der Narkose machen zu können, wurde für die Untersuchungen die Narkoseform gewählt, die heute den breitesten Raum einnimmt. Sie bestand in einer Halothan-Intubationsnarkose, die unter standardisierten Bedingungen nach der üblichen Methode der Anästhesieabteilung durchgeführt wurde.

Die Auswahl der Patienten erfolgte immer nach internistischer Voruntersuchung mit der Fragestellung,

ob eine kompensierte oder dekompenzierte Herzinsuffizienz vorliegt. Es wurden solche Patienten ausgeschlossen, bei denen wegen Herz-Kreislaufinsuffizienz eine besonders schonende Narkoseform angewandt werden mußte. Während der Narkose wurde der Kreislauf laufend überwacht.

Durchführung

Ungefähr 30 Minuten vor Beginn der Narkose wurden als Prämedikation 0,5 mg Bellafolin^R und 2 ml Thalamonal^R appliziert. Die Narkose wurde mit Thiopental^R (250-300 mg) eingeleitet. Danach wurde unter manueller Beatmung Halothan zur Erreichung einer genügenden Narkosetiefe in ausreichender Menge bei einem Trägergemisch von $O_2/N_2O = 2:4$ zugeführt. Die Halothankonzentration wurde während des laufenden Versuches so gewählt, daß die Spontanatmung immer erhalten blieb. Dabei wurde eine Halothankonzentration von 1,5 Vol% nie überschritten. Frühere Untersuchungen bei dieser Narkoseform haben gezeigt, daß unter dieser Technik-Aufrechterhaltung der Spontanatmung - bei längerer Narkosedauer Verschiebungen des Säure-Basen-Haushaltes auftreten (BLACK u. McKANE).

Unser Vorgehen erschien uns berechtigt, da

1. nur Lungengesunde ausgewählt wurden,
2. die Narkosedauer von 30 Minuten nicht überschritten wurde.

Es ist selbstverständlich, daß bei längeren Narkosen und bei älteren Patienten die Spontanatmung zu Säure-Basen-Verschiebungen zur acidotischen Seite hin führt.

Nach der Narkoseeinleitung wurde als Äquivalenz zu der oralen Wassergabe bei den Untersuchungen ohne Narkose, eine Infusion von 500 ml. 5%iger Calorose angelegt. Diese wurde innerhalb von 10 Minuten infundiert. Damit sollte die Diurese bei allen Versuchspersonen in gleicher Weise angeregt werden.

Die Infusion hat natürlich bei Patienten mit einer Herz-Kreislaufinsuffizienz zu unterbleiben.

Nach Einlaufen der Infusion (15 min. nach Beginn der Narkose) wurde mit der Durchführung der PSP-Probe begonnen, bzw. es wurde bei der endogenen Kreatininclearance der Harn der folgenden 15 Minuten aus einem Blasenkatheter aufgefangen und eine Blutprobe zur Kreatininbestimmung entnommen.

Die Durchführung der Phenolrotprobe und der endogenen Kreatininclearance erfolgt immer vor Beginn der Operation, so daß damit eine Beeinflussung der Nierenfunktion durch den operativen Eingriff (Traumatisierung, Blutverlust s. RUSH u. Mitarbeiter) entfiel.

Durchführung der Phenolrotprobe

Die Leerwertbestimmungen wurden am liegenden und nüchternen Patienten durchgeführt. Der Patient erhält 30 min. vor Versuchsbeginn 600 - 800 ml (100 ml/10 kg Körpergewicht) ungesüßten Tee zur Anregung der Diurese. Zur Erleichterung der Blasenentleerung wird gleichzeitig ein Blasenkatheter eingeführt. Medikamente, die die Ausscheidung von Phenolrot beeinflussen können, wurden zwei Tage vorher abgesetzt.

Nach Einlegen des Blasenkatheters werden 100 ml Harn aufgefangen (U_1). Mit Versuchsbeginn wurden 6 mg Phenolrot in 10 ml Lösung intravenös injiziert und anschließend in einer Periode von genau 15 Minuten der Urin aus dem Katheter aufgefangen (U_2).

Das Volumen der Harnmenge U_2 wird bestimmt und in einen 250 ml Meßkolben überführt. Von U_1 gibt man die gleiche Menge wie U_2 ebenfalls in einen 250 ml Meßkolben. In beide Meßkolben gibt man dann von einer 10%igen Natronlauge 10 ml und füllt mit destilliertem Wasser bis zur Marke auf. Die Extinktion der Urinverdünnung U_2 wird in 1 cm Schichtdicke mit Filter 546 nm gegen die filtrierte Urinverdünnung U_1 als Blindprobe im Photometer Eppendorf gemessen.

Herstellung der Eichkurve

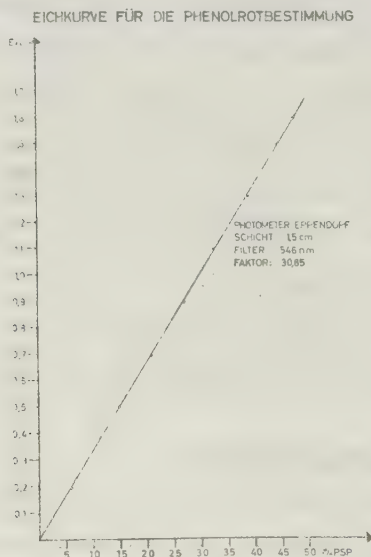
Man gibt 6 mg Phenolrot in 10 ml wässrige Lösung in einen 250 ml Meßkolben und füllt mit destilliertem Wasser bis zur Marke auf. Mit dieser Stammlösung wird

eine Verdünnungsreihe in der nachstehenden Weise hergestellt.

Stammlösung (ml)	5	10	15	20.....50
10%ige NaOH (ml)	4	4	4	4.....4
Endvolumen (ml)	100	100	100	100.....100
%-Gehalt von 6 mg Phenolrot in 250 ml Lösung				
	5	10	15	20.....50

Es wird dann die zu jeder Verdünnung dazugehörige Extinktion bei 546 nm und 10 mm Schichtdicke im Eppendorf-Photometer gemessen und in einem Koordinatensystem eingetragen. Zu jeder Extinktion kann nun der %-Gehalt an Phenolrot abgelesen werden.

Abb. 1



Der Quotient aus dem prozentualen Gehalt des Phenolrotes und der jeweils dazugehörigen Extinktion ergibt den Umrechnungsfaktor F_u .

Berechnung

$$\text{Phenolrotausscheidung (\%)} = \text{Extinktion} \times F_u$$

Normalwert

$$37 \% \pm 6 \text{ (HUBMANN u. BRAUN).}$$

2.4

Durchführung der endogenen Kreatininclearance

Die Untersuchungen erfolgten unter den gleichen Bedingungen wie schon bei der Phenolrotprobe angeführt. Der Patient erhält 30 min vor Versuchsbeginn 600 - 800 ml ungesüßten Tee zur Anregung der Diurese. Es wurde ein Blasenkatheter gelegt und der Harn einer 15minütigen Sammelperiode aufgefangen. In der Mitte der Sammelperiode wurden einige ml Blut entnommen. Anschließend erfolgte die Kreatininbestimmung in Serum und Harn nach der unten angegebenen Methode.

Kreatininbestimmung in Serum und Harn nach POPPER, MANDEL und MAYER, modifiziert nach SCHIRMEISTER, WILLMANN und KIEFER.

Zu 0,6 ml heiß gesättigter Pikrinsäure gibt man 0,1 ml Serum und 0,1 ml Aqua dest. Nach kräftigem Umschütteln wird diese Lösung in ein kochendes Wasserbad gehalten (15 sec.) und anschließend bei 3000 - 4000 Umdrehungen/min zentrifugiert. Zu 0,6 ml der überstehenden Flüssigkeit gibt man 0,05 ml 10%ige NaOH.

Nach 20 min kann die Extinktion im Photometer Eppendorf bei Filter 546 nm Fotozelle 90s und Schichtdicke 20 mm abgelesen werden. Hierdurch erhält man den sogenannten Hauptwert.

Den Standardwert erhält man, indem an Stelle des Patientenserums 0,1 ml Labtrol eingesetzt werden. Der Kreatiningehalt von Labtrol ist auf einen gleichbleibenden Wert von 1,0 mg% eingestellt.

Berechnung

$$a) \quad \frac{1,0}{\text{Ext. Standard}} = F$$

$$b) \quad F \times \text{Ext. Hauptwert} = \text{mg\% Kreatinin}$$

Die gefundenen Werte werden an Hand einer Eichkurve in mg% umgerechnet.

Normalwert 0,89 ± 0,46 mg% (nach STAMM)

Zur Bestimmung des Urin-Kreatiningehaltes wird 1 ml des 15min-Harnes mit Aqua dest. 1 : 50 verdünnt. Zu 3 ml des 1 : 50 verdünnten Harnes gibt man 9 ml 1,4%ige heißgesättigte Pikrinsäure und 0,5 ml 10%ige Natronlauge. Nach dem Umschütteln läßt man diesen Ansatz 20 Minuten bei Zimmertemperatur stehen und mißt anschließend bei 546 nm Fotozelle 90s und 20 mm Schichtdicke die Extinktion im Photometer Eppendorf gegen einen Leerwert.

Leerwert 3,0 ml Aqua dest.
 9,0 ml Pikrinsäure
 0,5 ml 10%ige NaOH

Eichkurve

Aus einem 10 mg%igen Kreatininstandard (Stammlösung) wird eine Verdünnungsreihe hergestellt.

Aqua dest. (ml)	2,7	2,4	2,1.....0,3	0
Stammlösg. (ml)	0,3	0,6	0,9.....2,7	3
mg%-Kreatinin	1	2	39	10

Man behandelt 3ml der einzelnen Verdünnung wie oben angegeben. Zu jeder Verdünnung wird die Extinktion bestimmt und in einem Koordinatensystem eingetragen.

Berechnung

a) $F = \frac{\text{mg}/100 \text{ ml}}{\text{Ext.}}$ (F = Umrechnungsfaktor)

b) $\text{Ext.} \times F \times 50 = \text{mg Kreatinin}/100 \text{ ml}$

Clearanceberechnung

$$C_k = \frac{U_k \times V_m}{P_k}$$

C_k = Clearance

U_k = Harn-Kreatininkonzentration

V_m = Harnausscheidung/min

P_k = Serum-Kreatininkonzentration

Normalwert

$C_k = 125 \pm 29 \text{ ml/min}$ (nach GOLDRING u. CHASIS)

2.5 Bemerkungen und Kritik zur Methodik

5.5.1 Phenolrotprobe

Die Phenolrotprobe wurde 1910 von ROWNTREE u. Mitarbeitern in die Nierenfunktionsdiagnostik eingeführt. Der Farbstoff Phenolrot (Pencolsulphonphthalein) wird bei niedriger Plasmakonzentration (6mg i.v.) zu 90% an Plasmaeweißkörper reversibel angelagert (HUBMANN u. BRAUN). Es handelt sich dabei um eine lockere Bindung an die Albuminfraktion mit einer hohen Dissoziationskonstanten (BENHOLD et al).

Das Phenolrot wird zu 94% durch tubuläre Sekretion und zu 6% durch glomeruläre Filtration ausgeschieden (HUBMANN).

Wie ROLLHÄUSER an der Rattenniere zeigen konnte, erfolgt die Ausscheidung in den distalen Abschnitten der Hauptstücke.

FORSTER u. TAGGART zeigten am isolierten Tubulus der Flunder die Bedeutung der O_2 -Versorgung und das Vorhandensein energiereicher Phosphate für den Zelltransport des Phenolrotes. Mit Dinitrophenol (entkoppelt die oxydative Phosphorylierung) läßt sich beim Hund durch Störung der Energieversorgung eine Hemmung des tubulären PSP-Transportes erzeugen (MUDGE u. TAGGART). Die starke Konzentrierung des Farbstoffes im Tubuluslumen erfolgt nur in Anwesenheit von K- u. Ca-Ionen (KLEINSCHMIDT 1968).

Der transcelluläre Transport des Phenolrotes kann durch Kälte, Anoxämie und Inhibitoren gehemmt werden (HONG).

Der Phenolrotest wird als ein Funktionstest für den tubulären Apparat angesehen. Da die Tubuli von der Blutversorgung abhängig sind, erlaubt die PSP-Probe aber auch gleichzeitig einen Schluß auf die renale Durchblutung. Die Ausscheidung des Farbstoffes ist sowohl von der Menge des intakten tubulären Apparates als auch von der renalen Plasmadurchströmung abhängig.(REUBI).

Eine reduzierte Blutversorgung bedingt auch bei intaktem Tubulusepithel eine verzögerte Elimination. Ist andererseits der Transportmechanismus für das Phenolrot in irgendeiner Form gestört, dann kann der PSP-Test stärker eingeschränkt sein als der renale Plasmadurchfluß (HEIDLAND).

Die Plasmaeiweißkonzentration ist bei der Beurteilung der PSP-Probe zu beachten, da bei einer Verminderung der Albumine die freie filtrierbare Farbstoffmenge zunimmt (OCHWADT).

Entleerungsverzögerungen der oberen (Ektasie) und unteren (Restharnbildung) Harnwege führen zu einer falschen Beurteilung der PSP-Probe. Nach MOELLER (1959) ist die Ausscheidung von der Diurese unabhängig.

Abschließend kann gesagt werden, daß der Phenolrot-

test, insbesondere der 15-Minuten-Wert (MOELLER u. BEDÖ), einen brauchbaren Funktionstest für die Beurteilung des tubulären Apparates darstellt, gleichzeitig ist sie ein Indikator für den renalen Plasmadurchfluß.

LAPIDES u. BOBBIT stellten an 350 Patienten fest, daß bei keinem einzigen der Harnstoff- und Kreatininclearancewert kleiner war, als es auf Grund der 15minütigen PSP-Ausscheidung zu erwartenwar.

2.5.2 Endogene Kreatininclearance

Alle Substanzen, die ausschließlich glomerulär filtriert und tubulär weder rückresorbiert noch sezerniert werden, können zur Bestimmung des Glomerulumfiltrates herangezogen werden.

Das Kreatinin ist ein natürlicherweise vorkommender Bestandteil von Plasma und Harn. Es wurde als Testsubstanz zur Bestimmung des Glomerulumfiltrates von REHBERG 1926 in die Nierenfunktionsdiagnostik eingeführt. Er konnte nachweisen, daß die Tubulusepithelien des Hundes für Kreatinin in beiden Richtungen nicht durchgängig sind. Später wurde jedoch bei verschiedenen Tierspecies eine tubuläre Sekretion von Kreatinin festgestellt. SHANNON stellte auch beim Menschen eine tubuläre Kreatininsekretion fest.

Nach KLEINSCHMIDT (1968) tritt jedoch eine zusätzliche tubuläre Sekretion des endogenen Kreatinins

erst bei pathologisch erhöhten Plasmakreatininkonzentrationen in Erscheinung. JOLIFFE u. CHASIS geben als Grenze 1,8 mg% an. Daraus darf angenommen werden, daß in physiologischen Bereichen das endogene Kreatinin ausschließlich durch Filtration ausgeschieden wird (BALINT).

Der Vorteil der endogenen Kreatininclearance (C_{kr}) liegt in der leichten Durchführbarkeit ohne großen Aufwand und darin, daß das Kreatinin keine körperfremde Substanz ist.

Der Nachteil besteht in der etwas unzulänglichen Bestimmung des Plasmakreatinins.

Mit der Jaffeschen Reaktion, die der Kreatininbestimmung im Plasma zugrunde liegt, werden gleichzeitig auch nichtkreatininartige Chromogene bestimmt.

Fehlerquellen hierbei sind Aceton, erhöhter Blutzucker u.a., welche ebenfalls eine positive Reaktion eingehen und mittels der Jaffeschen Reaktion erfaßt werden.

- Nach BALINT besteht aber unter normalen Verhältnissen das Gesamtchromogen zu fast 100% aus "wahren" Kreatinin, an Stelle des wahren Kreatinin kann also auch das Gesamtchromogen bestimmt werden, wie dies nach der Methode nach POPPER, MANDEL u. MAYER in der Modifikation nach SCHIRMEISTER, WILLMANN u. KIEFER geschieht.

SCHIRMEISTER kommt nach Untersuchungen in neuerer Zeit an 1300 Patienten zu dem Ergebnis, daß die C_{kr}

für die klinische Information, eine Reduktion der glomerulären Filtrationsrate hinreichend genau anzeigt. Er konnte zeigen, daß bei einer C_{kr} von 90 ml/min die mit Inulin bestimmte Clearance mindestens den gleichen Wert zeigte oder deutlicher reduziert war ($C_{kr} / C_{IN} \geq 1,0$). Eine Einschränkung der glom. Filtration ist bei Bereichen unterhalb 95 ml/min mit der endogenen Kreatininclearance sicher zu beurteilen und damit ist die endog. C_{kr} für klinische Zwecke ausreichend.

2.6 Statistische Berechnung

Alle Ergebnisse wurden mittels X-Test nach VAN DER WAERDEN NIEVERGELT statistisch gesichert.

Außerdem wurden noch die Standardabweichungen nach der Formel

$$S = \sqrt{\frac{\sum x_i^2 - (\sum x_i)^2}{n-1}}$$

der Variationskoeffizient ($\frac{S}{\bar{x}}$) und der Standardfehler des Mittels ($s_{\bar{x}} = \frac{S}{\sqrt{n}}$) errechnet.

Die verwandten Rechensymbole bedeuten:

- n = Anzahl der Patienten einer Versuchsreihe
- $\bar{x}$ = Mittelwert
- x_i = ~~Summe~~ der Einzelwerte einer Versuchsreihe
- s = Standardabweichung
- $s_{\bar{x}}$ = Standard-Fehler des Mittels
- $\frac{s}{\bar{x}}$ = Variationskoeffizient
- S = Signifikanz
- X_B = Schranke

3.0

ERGEBNISSE

Dieser Arbeit liegen die Untersuchungen zugrunde, die an insgesamt 67 Patienten durchgeführt wurden.

Im Hinblick auf die durchgeführten Untersuchungen läßt sich das Gesamtkollektiv in vier Gruppen einteilen:

- | | |
|---|---------------------------|
| 1. PSP-Ausscheidung während Prämedikation | 19 Pat. |
| 2. Endogene Kreatininclearance während
Prämedikation | 17 Pat. |
| 3. PSP-Ausscheidung während Narkose | 16 Pat. |
| 4. Endogene Kreatininclearance während
Narkose | <u>15 Pat.</u>
67 Pat. |

Gleichzeitig wurde während des Wirkungsgipfels der Prämedikation und im Verlauf der Narkose die Harnsekretion gemessen.

3.1 Beeinflussung der Nierenfunktion durch die Prämedikation

3.1.1 Wirkung auf die Phenolrotausscheidung

Die Kontrollwerte der PSP-Ausscheidung lagen zwischen 17,9% und 44,4 % der injizierten Menge. Unter Zugrundelegung des unteren Normbereiches von 31% (HUBMANN) hatten 9 Patienten einen pathologischen Ausgangswert, während bei 10 Patienten der Kontroll-

wert als normal anzusehen war.

Von diesen 10 Patienten mit normalem Kontrollwert sank bei 9 Patienten die PSP-Ausscheidung auf pathologische Werte ab.

Bei zwei Patienten stieg die PSP-Ausscheidung unter dem Einfluß der Prämedikation an.

Tabelle Nr. 1: Beeinflussung der PSP-Ausscheidung durch

Prämedikation	ohne Prämed. unter Prämed.	
Zahl der Patienten	19	
% PSP-Ausscheidung in 15 Min (Mittelwert ($\bar{x}$))	29,47	23,09
prozentuale Abnahme der PSP-Ausscheidung (der Mittelwerte)	21,7%	
Standardabweichung (s)	6,742	8,605
Standardfehler des Mittels ($s_{\bar{x}}$)	1,547	1,974
Variationskoeffizient ($\frac{s}{\bar{x}}$ in %))	23	37
Irrtumswahrscheinlichkeit (β)	2,5%	
X-Wert (X_{β})	6,12	

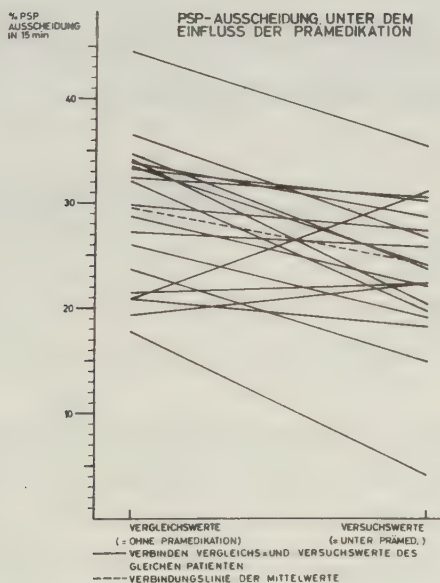
Die PSP-Ausscheidung nahm im Mittel um 21,7% ab.

Diese Abnahme ist statistisch zu sichern. Die Irrtumswahrscheinlichkeit beträgt 2,5%.

Tabelle Nr. 2: PSP-Ausscheidung (Mittelwert) in % der
inzitierten Menge

	n	Vergleichs- wert	Versuchs- wert	prozentuale Abnahme
PSP-Ausscheidung Pat. gesamt	19	29,47	23,09	21,7 %
Pat. mit normalem Ausgangswert	10	34,55	26,29	23,9 %
Pat. mit patholog. Ausgangswert	9	23,82	20,54	13,95 %

Abb. Nr. 2:



3.1.2 Endogene Kreatininclearance

Die Kreatininclearanceuntersuchungen zeigten keine signifikante Veränderung unter der Wirkung der Prämedikation. Bei 9 Patienten lag der Versuchswert niedriger als der Vergleichswert, demgegenüber stieg bei 8 Patienten während der Prämedikation die Kreatininclearance an. Bei 2 Patienten mit normalem Ausgangswert sank die Clearance unter einen Wert von 95 ml/min, der nach SCHIRMEISTER als untere Grenze angegeben wird.

Der Mittelwert ($\bar{x}$) der Versuchsreihe lag nur um 3,5% niedriger als das $\bar{x}$ der Vergleichsreihe (Ausgangswerte).

Tabelle Nr. 3: Endogene Kreatininclearance unter dem Einfluß der Prämedikation

	ohne Prämedikat.	mit Prämedikat.
Zahl der Patienten	17	
endog. C_k (ml/min/ $k_{1,73} \text{ m}^2$) (Mittelwert)	127,82	123,17
Prozentuale Abnahme der C_k	3,5%	
Standardabweichung	30,747	52,05
Standardfehler des Mittels	7,457	12,624
Variationskoeffizient	24	42
Signifikanz	keine	
X-Wert	----	

3.1.3 Wirkung auf die Harnausscheidung

Die Mittelwerte lagen bei 36,4 ml/15 min für die Vergleichsreihe bzw. 22,55 ml/min für die Versuchsreihe. Dies entspricht einer Abnahme der Harnsekretion um 38%. Diese Abnahme ist statistisch zu sichern mit einer einseitigen Irrtumswahrscheinlichkeit von 2,5%.

Tabelle Nr. 4: Harnausscheidung unter dem Einfluß
der Prämedikation

	ohne Prämedikat.	unter Prämedikat.
Zahl der Patienten	20	
Harnausscheidung (ml/15 min) Mittelwert	36,4	22,55
Prozentuale Abnahme der Harnsekretion	38%	
Standardabweichung	26,15	16,61
Standardfehler des Mittels	5,847	3,714
Variationskoeffizient	70	74
Signifikanz (Irrtumswahrscheinlich- keit)	2,5%	
X-Wert	6,41	

3.1.4 Das Verhalten des Blutdruckes während Prämedikation

Die Messung des Blutdruckes erfolgte vor, während der 15minütigen Sammelperiode und nach Beendigung des Versuches unblutig am Oberarm nach der Methode von RIVA u. ROCCI. Es ergab sich keine signifikante Veränderung im Verhalten des Blutdruckes. Er schwankte systolisch

und diastolisch zwischen ± 10 mm Hg des Ausgangswertes.

3.2 Beeinflussung der Nierenfunktion durch Halothannarkose

3.2.2 Wirkung auf die Phenolrotprobe

Die Untersuchungen an 16 Patienten zeigten eine eindeutige Abnahme der PSP-Ausscheidung. Die mittlere Verminderung der PSP-Ausscheidung betrug 46%. Diese Abnahme ist statistisch zu sichern mit einer Signifikanz von 0,05%.

Tabelle Nr. 5: Beeinflussung der Phenolrotausscheidung durch Narkose

	ohne Narkose	mit Narkose
Zahl der Patienten	16	
% PSP-Ausscheidung in 15 min (Mittelwert)	29,49	15,81
prozentuale Abnahme der PSP-Ausscheidung (der Mittelwerte)	46,39%	
Standardabweichung	$\pm 7,556$	$\pm 5,506$
Standardfehler des Mittels	1,889	1,377
Variationskoeffizient	25,6	34,8
Signifikanz (Irrtumswahrscheinlichkeit)	0,05%	
X-Wert	10,33	

Von den 16 Patienten hatte die Hälfte einen pathologischen Ausgangswert, bei den anderen 8 Patienten lag der Vergleichswert oberhalb der 31%-Grenze. Bei allen 8 Patienten mit normalem Vergleichswert sank die PSP-Aus-

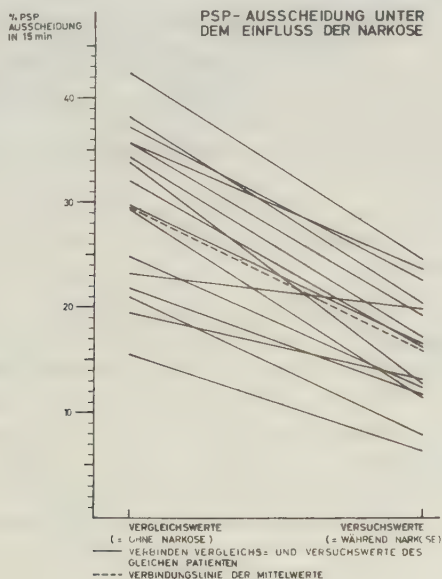
scheidung auf pathologische Werte ab. Der Mittelwert der Versuchsreihe lag bei 15,8%, er betrug also fast die Hälfte des Wertes, der als untere Grenze angesehen wird.

Tabelle Nr. 6: PSP-Ausscheidung (Mittelwert) in %
der injizierten Menge

	n	Vergleichs- wert	Versuchs- wert	prozentuale Abnahme
PSP-Ausscheidung Pat. gesamt	16	29,49	15,81	46,39%
Pat. mit normalem Kontrollwert	8	35,79	19,40	45,79%
Pat. mit patholog. Kontrollwert	8	23,18	12,20	47,37%

Tabelle Nr. 6 zeigt eine Aufteilung der Patienten mit pathologischem und normalem Kontrollwert. Wie aus der Tabelle zu entnehmen ist, ist die prozentuale Abnahme der PSP-Ausscheidung in beiden Gruppen nahezu gleich.

Abb. 3



3.2.2 Wirkung auf die endogene Kreatininclearance

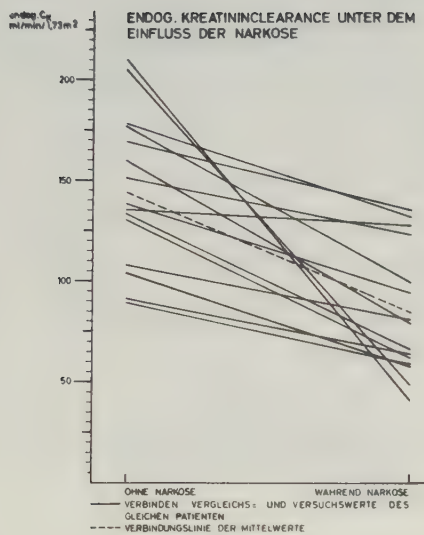
Die Abnahme der endogenen Kreatininclearance war hoch signifikant ($\beta = 0,05\%$). Der mittlere Abfall betrug 41%. Der Mittelwert der Versuchsreihe lag mit 85 ml/min im pathologischen Bereich. Bei 10 Patienten mit normalem Vergleichswert sank die C_k auf pathologische Clearancewerte ab.

Hinzuweisen ist auf die Ergebnisse der Patienten 2, 5, 10, 13 (Tabelle Nr.14 Seite 45), bei denen trotz Zunahme der Harnsekretion während der Narkose die Kreatininclearance abnahm. Darauf wird in der anschließenden Diskussion der Ergebnisse noch näher eingegangen werden.

Tabelle Nr. 7: Endogene Kreatininclearance unter dem Einfluß der Narkose

	ohne Narkose	unter Narkose
Zahl der Patienten	15	
endog. C_k (ml/min/ $k_{1,73\text{ m}^2}$) (Mittelwert)	144	85
prozentuale Abnahme der C_k	41%	
Standardabweichung	37,43	32,14
Standardfehler des Mittels	9,665	8,299
Variationskoeffizient	26	38
Signifikanz	0,05%	
X-Wert	9,135	

Abb. 4



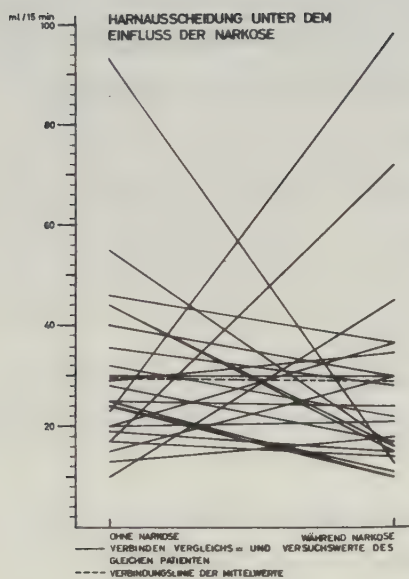
3.2.3 Wirkung auf die Harnausscheidung

Eine Abnahme der Harnsekretion, wie sie von verschiedenen Autoren beschrieben worden ist (AUBERGER, BLACKMORE, MAZZE, DEUTSCH u.a.), konnte von uns nicht beobachtet werden. Vielmehr unterschieden sich die Mittelwerte der Vergleichs- und Versuchsreihe nur um 1%. Sowohl die endogene C_k als auch die Phenolrotausscheidung waren bei unseren Versuchen von der Diurese unabhängig. Der Grund dürfte in der ausgeprägten diuretischen Wirkung von 500 ml 5%iger Calorose liegen, die vor Beginn der Versuche infundiert wurden. Hierauf wird später noch eingegangen werden.

Tabelle Nr. 8: Harnausscheidung unter dem Einfluß
der Narkose

	Vergleichs- reihe	Versuchs- reihe
Zahl der Patienten		25
Harnausscheidung (ml/15 min) Mittelwert	29,76	29,44
prozentuale Abnahme der Harnsekretion		1 %
Standardabweichung	17,32	21,92
Standardfehler des Mittels	3,46	4,38
Variationskoeffizient	58	74
Signifikanz		keine
X-Wert		-

Abb. 5



3.2.4 Das Verhalten des Blutdruckes während Narkose

Die Messung des Blutdruckes erfolgte in Rückenlage vor Beginn der Narkose und dann von Beginn der Narkoseeinleitung über das Erreichen der für operative Eingriffe notwendigen Narkosetiefe hinaus bis zum Ende der 15minütigen Versuchsperiode in regelmäßigen 5minütigen Abständen.

Aus den Blutdruckwerten, die vor und während der Versuchsperiode gemessen wurden, wurden die Mitteldrucke ($P_m = P_d + 0,43 \Delta p$; GRASER) errechnet und daraus der Mittelwert gebildet.

Im Verlauf des gesamten Versuches betrug dabei die mittlere Abnahme des Mitteldruckes nie mehr als 15% vom Ausgangswert.

Obwohl bei allen Patienten die Narkose zu einem Blutdruckabfall führte, konnte aber eine direkte Korrelation zwischen RR-Abfall und Abnahme der PSP-Ausscheidung bzw. -Abnahme der endog. C_k von uns nicht festgestellt werden. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen MILLER und Mitarbeiter.

4.0 DISKUSSION

4.1 Wirkung der Prämedikation auf die Nierenfunktion

Unsere Untersuchungen ergaben, daß die von uns angewandte Prämedikationsform mit Dolantin/Bellafolin zu einer signifikanten Abnahme der Urinsekretion führte ($\beta = 2,5$). Die mittlere Verminderung der Harnausscheidung (Diurese) betrug 38%. Es ergab sich weiter eine Hemmung der PSP-Ausscheidung ($\beta = 2,5$), die im Mittel fast 22% abnahm.

Die Mittelwerte der endog. C_k vor und während der Einwirkung der Prämedikation waren fast gleich. Es kam zu keiner signifikanten Veränderung. Bei 9 Patienten fielen die Clearancewerte leicht ab, bei 8 Patienten stieg die endog. C_k gering an.

Das Verhalten des Blutdruckes war ebenfalls uncharakteristisch. Während der 15minütigen Meßperiode kam es zu keinen größeren Blutdruckschwankungen.

KUSCHINSKY und LANGECKER beobachteten beim Hund nach Gabe von Atropin (2 - 200 mg) eine Hemmung der H_2O -, Cl - u. Na -Ausscheidung. Diese Hemmung war besonders groß nach Wassergabe per os. Ebenfalls wurde Phenolrot vermindert sezerniert, während die Inulinclearance in der Mehrzahl der Fälle nicht vermindert war. Auf Grund dieser Ergebnisse kommt KUSCHINSKY zu dem Schluß, daß eine Verminderung der H_2O -Ausscheidung

nach Atropin nicht durch eine verminderte Filtration zustande kommt. KUSCHINSKY nimmt eine spezifische Hemmwirkung des Atropins auf das sezernierende Tubulinepithel an.

Da die von uns angewandte Prämedikation Atropin und Pethidin (Dolantin ^R) enthielt, muß noch auf die Wirkung des Pethidin auf die Nierenfunktion eingegangen werden.

Pethidin als synthetisches Opiat hat eine in vieler Hinsicht morphinähnliche Wirkung (HAUSCHILD).

Die diuresehemmende Wirkung von Opiaten ist bekannt. Sie beruht nach der Ansicht von PAPPER (1957) auf einer Reduzierung des Glomerulumfiltrates. Ein ADH-freisetzender Effekt nach Morphin sei beim Menschen kaum vorhanden. Auch KOVACS beobachtet keine vermehrte Freisetzung von antidiuretischem Hormon. SCHAUMANN dagegen nimmt für alle Opiate eine gesteigerte ADH-Sekretion an. VORHERR beobachtete nach Gabe von Dolantin bei Ratten und Menschen eine dosisabhängige, signifikante Verminderung der absoluten Urinexkretion und der Wasserdurese. Der Dolantineffekt ähnelt in Eintrittslatenz und Verlauf dem Vasopressineffekt. 30 mE Vasopressin entsprechen einer Dolantinwirkung von 50 mg (VORHERR). Ein ADH-Mechanismus, der der Dolantinwirkung zugrunde liegt, kann nach VORHERR auf Grund dieser Ergebnisse nicht ausgeschlossen werden. Eine Aufstauung des Harnes durch Tonusverminderung der ableitenden Harnwege

(Angriff des Dolantin an der glatten Muskulatur) konnte von VORHERR ausgeschlossen werden.

Die blutdrucksenkende Wirkung des Dolantin ist nach GYÖRGY u. VORHERR nur gering und auf eine periphere Vasodilatation zurückzuführen.

Unsere Ergebnisse - Hemmung der PSP-Ausscheidung und der Diurese bei unveränderter endog. C_k - sprechen für eine Hemmung des tubulären Apparates (spezifische Hemmwirkung des Atropins am tubulären Apparat - KUSCHINSKY -, antidiuretische Wirkung von Dolantin - VORHERR).

Die Ergebnisse unserer Untersuchungen haben insofern eine klinische Bedeutung, als Dolantin als zentrales Analgetikum in Kombination mit Atropin zur Narkosevorbereitung, bei postoperativen Schmerzzuständen vielfach zur Anwendung kommt. Einer Aufrechterhaltung bzw. einer wieder in Gang kommenden Diurese wirken Dolantin und Atropin jedoch entgegen.

4.2 Wirkung der Narkose auf die Nierenfunktion

Da die von uns angewandte Narkose mehrere Pharmaka enthält, die eine Beeinflussung der Nierenfunktion hervorrufen können (Atropin, Barbiturate, Halothan), ist es uns auf Grund unserer Versuchsanordnung nicht möglich und war auch nicht das Ziel unserer Untersuchungen, eine Aussage über den Wirkungsmechanismus der einzelnen, im Rahmen der Narkose verwandten Pharmaka zu machen.

Auf die Teilfunktionen der wesentlichen Komponenten soll daher an Hand der Literatur eingegangen werden.

Bei der Wirkung der Barbiturate auf die Nierenfunktion sind sowohl renale als auch extrarenale Faktoren zu diskutieren. Thiopental führt zu einer Senkung des Herzminutenvolumens (EGER), wobei es trotz peripherer Widerstandserhöhung zu einem deutlichen Blutdruckabfall kommen kann (PRICE, EGER). EGER sieht hierin einen Hinweis auf eine depressorische Wirkung des Thiopentals auf das Myokard.

THAUER widerlegt jedoch bei Versuchen am Hund die Annahme einer direkten Wirkung von Barbituraten auf den Herzmuskel. Er beobachtete jedoch ebenfalls eine Senkung des Schlag- und Minutenvolumens während Barbituratnarkose.

Nach MOKOTOFF führt eine Verminderung des Herzminutenvolumens zu einer Abnahme der Nierendurchblutung und damit auch des Glomerulumfiltrates.

Dem Thiopental wird weiter ein antidiuretischer Effekt zugesprochen (APRAHAMIAN). Diese antidiuretische Wirkung soll aber hämodynamisch bedingt sein und mit einer Reduzierung des Glomerulumfiltrates einhergehen (BACHMANN).

BLAKE beobachtete beim Hund eine Hemmung der Natrium- und Glukose-Reabsorption während Pentobarbital-Narkose. Seiner Meinung nach beruht dies auf einem direkten Angriff des Pentobarbitals an der tubulären Zelle.

Nach BRODY blockieren Barbiturate die oxydative Phosphorylierung. Wie schon erwähnt, führt eine Blockierung der oxydativen Phosphorylierung zu einer Hemmung des Phenolrottransportes durch Störung der Energieversorgung (MUDGE).

Unsere Untersuchungen ergaben eine signifikante Verminderung der PSP-Ausscheidung ($\beta = 0,05\%$). Die PSP-Elimination betrug nur noch 54% des Kontrollwertes. - Da die PSP-Ausscheidung außer von der renalen Durchblutung auch vom Zustand des Tubulusapparates abhängig ist (REUBI), kann nach den Ergebnissen von BLAKE, BRODY und MUDGE die Blockierung der oxydativen Phosphorylierung als eine der Ursachen für eine Hemmung der PSP-Ausscheidung angesehen werden.

Während einer Halothannarkose kommt es zu einer Reduzierung des Glomerulumfiltrates, des renalen Plasmadurchflusses (MAZZE, DEUTSCH, BLACKMORE) und der maximalen tubulären Transportkapazität für PAH (MILLER). Die folgende Tabelle zeigt eine Gegenüberstellung unserer Ergebnisse mit denen von MAZZE u. DEUTSCH. Im Vergleich mit den Ergebnissen von MAZZE, war die Nierenfunktion bei den Untersuchungen von DEUTSCH weniger stark eingeschränkt. Dies ist darauf zurückzuführen, daß DEUTSCH eine reine Halothannarkose mit gleichbleibender Halothankonzentration, ohne Operation und ohne Prämedikation durch-

führte. Die Patienten von MAZZE bekamen vorher eine Prämedikation (Morphinsulfat u. Scopolamin) und wurden während der Untersuchungen operiert.

Tabelle Nr. 9: Abnahme von C_{IN} , C_{PAH} , C_K u. PSP in % vom Kontrollwert

	C_{IN}	C_{PAH}	Halothan- konz.	Prämed.	Opera- tion
MAZZE	44	52	1,2-3 Vol%	+	+
DEUTSCH	19	38	1,5 Vol%	o	o
eigene Unter- suchungen	C_K	PSP			
	41	46	1,0-1,4 Vol%	+	o

HÜGIN erklärt die verminderte Nierenleistung durch den während der Halothanarkose abfallenden Blutdruck und durch eine reduzierte Nierendurchblutung. Als Ursachen für den Blutdruckabfall nennt EGER eine periphere Vasodilatation und eine Myokarddepression durch Halothan.

Die Halothankonzentration, die primär zu einer Schädigung des Myokards und damit zu einer Myokarddepression und Minderdurchblutung der Peripherie führt, ist individuell verschieden. Im allgemeinen kommt sie erst bei einer Halothankonzentration von 1,5 Vol% zum Tragen (L'ALLEMAND, persönliche Mitteilung).

Im Verlauf unserer Versuche wurde diese Halothankonzentration jedoch nie erreicht, so daß die Wirkung

des Halothans auf den Herzmuskel selbst im Sinne einer Myokarddepression zu vernachlässigen ist.

BLACHMORE stellte bei Untersuchungen am Hund fest, daß die Abnahme der Inulin- u. PAH-Clearance proportional dem Blutdruckabfall ist -MILLER dagegen konnte keine Beziehung zwischen Glomerulumfiltrationsverminderung und RR-Abfall beobachten. Auch bei unseren Versuchen ergab sich keine direkte Korrelation zwischen PSP-Ausscheidung bzw. endog. C_k und der Abnahme des Blutdruckes. Allerdings kann die allgemeine Hypotonie (RR-Abfall um 15% bei unseren Versuchen) als eine von mehreren Ursachen für die Reduzierung der Nierenfunktion nach unseren Versuchen nicht ausgeschlossen werden.

DEUTSCH stellte eine Zunahme der Filtrationsfraktion um 28% und einen Anstieg des renalen vaskulären Widerstandes um 41% fest. Er sieht hierin einen Hinweis auf eine Konstriktion des Vas efferens.

Möglicherweise aktiviert Halothan das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System über eine Reduzierung des zirkulierenden Blutvolumens (DEUTSCH).

Die Angiotensinbildung in der afferenten Arteriole ist von der Na-Konzentration im Harn an der Macula-densa-Zelle abhängig. Eine vorübergehende Erhöhung

der Na-Konzentration im Macula-densa-Abschnitt führt über den juxtaglomerulären Apparat zu einer afferenten Vasokonstriktion, wodurch das Glomerulumfiltrat reduziert wird (zit. n. THURAU).

Im Gegensatz zu anderen Autoren (BLACKMORE, MAZZE, DEUTSCH) konnten wir keine Abnahme der Harnsekretion beobachten. Bei all den Patienten, bei denen es während der Narkose zu einer vermehrten Harnausscheidung kam, nahm aber die endog. C_k bzw. die PSP-Ausscheidung ab. Wir glauben daraus schließen zu dürfen, daß zumindest in unseren Versuchen die Clearance und die PSP-Ausscheidung von der Diurese unabhängig gewesen sind.

Eine Erklärung für das Ausbleiben einer Hemmung der Diurese bei unseren Untersuchungen dürfte die diuretische Wirkung der Infusion (500 ml 5%ige Calorose) sein, die unmittelbar vor Beginn der 15minütigen Sammelperiode schnell infundiert wurde (ca. 50 ml/min). Die Caloroseinfusion bewirkte hierbei eine osmotische Diurese.

Auch für eine direkte Wirkung des Halothan auf Glomerulumfiltration und Tubulusfunktion gibt es Hinweise. RAVENTOS fand bei Ratten, Hunden und Affen nach langdauernder Halothannarkose als regelmäßigen Befund eine Dilatation der proximalen Tubuli contorti mit leichten cytologischen Veränderungen am Tubulusepithel. MILLER konnte keine Beziehung zwischen T_{mPAH} bzw.

Glomerulumfiltration und Blutdruckabfall feststellen.
Er vermutet eine direkte Wirkung des Halothan auf
Glomerulumfiltration und Tubulusapparat.

Als Hauptursachen für intra- und postoperative Störungen der Nierenfunktion durch Narkotika haben jedoch der starke depressorische Effekt der Narkotika auf das Herzzeitvolumen sowie die Ausschüttung von Adiuretin zu gelten.

Abschließend seien die Ursachen, die für eine Beeinflussung der Nierenfunktion durch Prämedikation und Narkose verantwortlich gemacht werden, noch einmal zusammengefaßt aufgeführt:

1. Direkter Angriff von Atropin an der Tubuluszelle (KUSCHINSKY),
2. antidiuretische Wirkung von Dolantin (VORHERR),
3. Hemmung der oxydat. Phosphorylierung durch Barbiturate (BRODY),
4. Blutdruckabfall, Verminderung des Herzminutenvolumens durch Thiopental u. Halothan (EGGER, MOKOTOFF),
5. Antidiurese- ADH-Freisetzung (HABIF),
6. Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems durch Na-Konzentrationsverschiebungen (DEUTSCH),
7. direkte Wirkung von Halothan auf Glomerula und Tubuli (MILLER, RAVENTOS).

Unsere Ergebnisse, die mittels PSP-Test und endog. C_k gewonnen wurden, lassen eine gute Übereinstimmung mit den Resultaten anderer Autoren erkennen.

Mittels Phenolrotprobe und endogener Kreatininclearance ist es möglich, relativ einfach ohne großen Aufwand eine Orientierung über den Zustand der Nierenfunktion zu erlangen.

In Anbetracht der starken Depression, die eine Narkose auf die Nierenfunktion ausübt und auf Grund der Tatsache, daß immer wieder Anurien nach Operationen beobachtet werden, erscheint es uns angebracht, sich vor jeder Operation über den Zustand der Nierenfunktion zu orientieren. Hierzu eignen sich die Phenolrotprobe und die endogene Kreatininclearance.

Es erscheint uns auf Grund unserer Versuchsergebnisse als wichtig, auf folgende Punkte hinzuweisen:

1. Beim Vorliegen einer schlechten Nierenfunktion sollte Dolantin zur Prämedikation weggelassen werden!
2. In Fällen mit sehr schlechter Nierenfunktion sollte auf eine Halothannarkose verzichtet werden und in geeigneten Fällen bei urologischen Eingriffen die Periduralanästhesie herangezogen werden, von welcher seit den Untersuchungen von ROTHAUGE bekannt ist, daß sie die Nierenfunktion verbessert.

3. Eine Infusion mit 5%iger Calorose bewirkt zwar eine osmotische Diurese, so daß für eine ausreichende Harnsekretion während der Narkose gesorgt ist, sie ist jedoch nicht in der Lage, die Glomerulusfiltration zu steigern. Das gleiche gilt, wie aus der Literatur bekannt ist, für Mannit (WETZELS, SCHELER u.a.).

Es wird bei insgesamt 67 Patienten die Beeinflussung der Nierenfunktion durch die von der Anästhesieabteilung routinemäßig angewandte Prämedikation und Narkose untersucht.

Zur Bestimmung der Nierenfunktion wurde die Phenolrotprobe und die endogene Kreatininclearance angewandt. Die Nierenfunktionsuntersuchungen erfolgten vor und während dem Einfluß von Prämedikation und Narkose, wobei während der Dauer der Untersuchungen keine instrumentellen oder operativen Eingriffe vorgenommen wurden.

Wir kamen dabei zu folgenden Ergebnissen:

1. Unter dem Einfluß der von uns angewandten Prämedikation kommt es zu einer signifikanten Abnahme der Phenolrotausscheidung um fast 22% und einer Verminderung der Harnausscheidung um 38%.
Die endogene Kreatininclearance war ohne und unter der Wirkung der Prämedikation nahezu gleich.
2. Während der Einwirkung der Narkose sinkt die Phenolrotausscheidung um 46% und die endogene Kreatininclearance um 41% ab. Dieser Abfall war hoch signifikant.
3. Es kam bei unseren Versuchen unter dem Einfluß der Narkose trotz signifikanter Abnahme der Phenolrotausscheidung und der Kreatininclearance zu

keiner signifikanten Verminderung der Harnausscheidung.

Wir kommen auf Grund dieser Ergebnisse zu dem Schluß, daß die narkosebedingte Herabsetzung der Phenolrotausscheidung und der endogenen Kreatininclearance diureseunabhängig sind.

Die Ergebnisse werden im einzelnen besprochen und die möglichen Ursachen für eine Verminderung der Nierenfunktion durch Prämedikation und Narkose aufgeführt.

Für die Klinik ergeben sich folgende Folgerungen:

1. Bei schlechter Nierenfunktion sollte Dolantin keine Anwendung finden.
2. In geeigneten Fällen sollte bei Vorliegen einer sehr schlechten Nierenfunktion auf eine Halothannarkose verzichtet werden und die Periduralanästhesie angewandt werden.

6.0 Tabellen

Tabelle Nr. 10: PSP-Ausscheidung unter dem Einfluß
 der Prämedikation
 (in % der injizierten Menge, 15 min-Wert)

Patient	Vergleichs- wert	Versuchs- wert
1	19,4	22,4
2	33,8	20,5
3	33,3	24,2
4	20,9	31,3
5	36,7	26,8
6	33,9	28,6
7	32,0	19,7
8	17,9	4,0
9	20,9	18,1
10	44,4	36,3
11	23,7	14,7
12	31,2	22,4
13	28,7	22,1
14	34,5	23,8
15	27,1	25,9
16	32,3	30,4
17	26,0	19,1
18	29,8	27,3
19	33,4	30,2
$\bar{x} = 29,47$		$\bar{x} = 23,09$
$s = \pm 6,742$		$s = \pm 8,605$

Tabelle Nr. 11: Endogene Kreatininclearance unter dem
Einfluß der Prämedikation
(in ml/min/1,73 m²)

1	$V_m = 1,33$ (ml/min) $U_k = 126,5$ (mg%) $P_k = 0,9$ (mg%)	$C_k = 177$	$V_m = 2,33$ $U_k = 78,2$ $P_k = 0,93$	$C_k = 185$
2	$V_m = 3,67$ $U_k = 31$ $P_k = 0,98$	$C_k = 107$	$V_m = 1,07$ $U_k = 110,5$ $P_k = 0,97$	$C_k = 113$
3	$V_m = 7,67$ $U_k = 15$ $P_k = 1,02$	$C_k = 114$	$V_m = 1,47$ $U_k = 94,4$ $P_k = 0,88$	$C_k = 163$
4	$V_m = 1,87$ $U_k = 97,45$ $P_k = 1,2$	$C_k = 143$	$V_m = 0,9$ $U_k = 175,9$ $P_k = 0,78$	$C_k = 193$
5	$V_m = 0,63$ $U_k = 131,1$ $P_k = 1,1$	$C_k = 76$	$V_m = 0,73$ $U_k = 172,5$ $P_k = 1,17$	$C_k = 110$
6	$V_m = 1,47$ $U_k = 115,5$ $P_k = 1,01$	$C_k = 174$	$V_m = 1,33$ $U_k = 110,5$ $P_k = 1,21$	$C_k = 125$
7	$V_m = 2,47$ $U_k = 71$ $P_k = 1,3$	$C_k = 117$	$V_m = 2,6$ $U_k = 65,3$ $P_k = 1,35$	$C_k = 109$
8	$V_m = 1,33$ $U_k = 87,5$ $P_k = 1,2$	$C_k = 88$	$V_m = 1,09$ $U_k = 100,0$ $P_k = 0,89$	$C_k = 128$
9	$V_m = 0,6$ $U_k = 233,0$ $P_k = 1,25$	$C_k = 91$	$V_m = 0,67$ $U_k = 155$ $P_k = 1,3$	$C_k = 65$

Fortsetzung der Tabelle Nr. 11:

10	$V_m = 1,67$		$V_m = 1,13$	
	$U_k = 102$	$C_k = 160$	$U_k = 143$	$C_k = 137$
	$P_k = 0,89$		$P_k = 0,99$	
	$V_m = 2,4$		$V_m = 1,4$	
11	$U_k = 53,5$	$C_k = 138$	$U_k = 70,5$	$C_k = 88$
	$P_k = 0,86$		$P_k = 1,04$	
	$V_m = 1,67$		$V_m = 1,07$	
12	$U_k = 96,57$	$C_k = 130$	$U_k = 138,54$	$C_k = 128$
	$P_k = 1,28$		$P_k = 1,19$	
	$V_m = 1,33$		$V_m = 1,0$	
13	$U_k = 148,8$	$C_k = 162$	$U_k = 153,6$	$C_k = 145$
	$P_k = 1,10$		$P_k = 0,95$	
	$V_m = 1,33$		$V_m = 2,33$	
14	$U_k = 128,7$	$C_k = 122$	$U_k = 86,90$	$C_k = 154$
	$P_k = 1,36$		$P_k = 1,28$	
	$V_m = 2,93$		$V_m = 0,93$	
15	$U_k = 47,20$	$C_k = 117$	$U_k = 134,95$	$C_k = 122$
	$P_k = 1,17$		$P_k = 1,02$	
	$V_m = 4,6$		$V_m = 2,8$	
16	$U_k = 202,4$	$C_k = 101$	$U_k = 33,20$	$C_k = 87$
	$P_k = 0,81$		$P_k = 0,94$	
	$V_m = 1,60$		$V_m = 5,33$	
17	$U_k = 113,2$	$C_k = 156$	$U_k = 32,85$	$C_k = 142$
	$P_k = 1,06$		$P_k = 1,12$	

$$\bar{x} = 127,82$$

$$s = \pm 30,75$$

$$\bar{x} = 123,17$$

$$s = \pm 52,05$$

V_m = Harnminutenvolumen
 U_k = Harnkreatinin
 P_k = Plasmakreatinin

Tabelle Nr. 12: Harnausscheidung unter dem Einfluß
der Prämedikation (in ml/15 min)

Patient	Vergleichs- wert	Versuchs- wert
1	17	22
2	20	15
3	20	8
4	53	14
5	75	14
6	30	30
7	24	80
8	25	13
9	69	42
10	44	14
11	20	35
12	55	16
13	115	22
14	28	13
15	9	11
16	37	39
17	17	16
18	9	10
19	25	16
20	36	21

$$\bar{x} = 36,4 \quad 22,55$$

$$s = \pm 26,15 \quad \pm 16,61$$

Tabelle Nr. 13: PSP-Ausscheidung unter dem Einfluß
der Narkose (in %)

Patient	Vergleichs- wert	Versuchs- wert
1	20,9	7,8
2	19,4	12,9
3	33,8	12,7
4	32,0	16,1
5	42,2	24,5
6	38,0	20,1
7	23,1	19,7
8	16,5	6,2
9	29,3	11,2
10	35,5	23,6
11	29,6	16,2
12	37,1	22,4
13	33,5	19,2
14	21,8	11,3
15	24,9	12,3
16	34,2	17,0
$\bar{x} =$	29,49	15,81
$s = \pm$	7,556	$\pm$ 5,506

Tabelle Nr. 14: Endogene Kreatinin-clearance unter dem
Einfluß der Narkose (in ml/min/1,73 m²)

Patient	Vergleichswert		Versuchswert
1	$V_m = 2,67$ $U_k = 58,8$ $P_k = 1,01$	$C_k = 160$	$V_m = 2$ $U_k = 41,7$ $P_k = 1,07$
2	$V_m = 1,0$ $U_k = 133,2$ $P_k = 1,28$	$C_k = 104$	$V_m = 2$ $U_k = 37,65$ $P_k = 1,3$
3	$V_m = 2,0$ $U_k = 116$ $P_k = 1,26$	$C_k = 172$	$V_m = 0,67$ $U_k = 104$ $P_k = 1,46$
4	$V_m = 1,7$ $U_k = 95,48$ $P_k = 0,9$	$C_k = 171$	$V_m = 0,67$ $U_k = 211,05$ $P_k = 1,34$
5	$V_m = 0,9$ $U_k = 247,2$ $P_k = 1,26$	$C_k = 168$	$V_m = 1,2$ $U_k = 119,5$ $P_k = 1,02$
6	$V_m = 0,2$ $U_k = 26,63$ $P_k = 1,07$	$C_k = 135$	$V_m = 0,87$ $U_k = 226,13$ $P_k = 1,35$
7	$V_m = 1,87$ $U_k = 101$ $P_k = 0,91$	$C_k = 205$	$V_m = 1,13$ $U_k = 54,25$ $P_k = 1,31$
8	$V_m = 2,93$ $U_k = 50,3$ $P_k = 1,06$	$C_k = 138$	$V_m = 1$ $U_k = 115,57$ $P_k = 1,2$
9	$V_m = 1,13$ $U_k = 153,5$ $P_k = 1,16$	$C_k = 134$	$V_m = 0,93$ $U_k = 91,0$ $P_k = 1,14$

Fortsetzung Tabelle 14

10	$V_m = 0,67$ $U_k = 442$ $P_k = 1,08$	$C_k = 210$	$V_m = 3$ $U_k = 18,8$ $P_k = 1,06$	$C_k = 41$
11	$V_m = 2,4$ $U_k = 45,8$ $P_k = 1,21$	$C_k = 91$	$V_m = 1,87$ $U_k = 40,38$ $P_k = 1,18$	$C_k = 64$
12	$V_m = 2,13$ $U_k = 52,09$ $P_k = 0,98$	$C_k = 108$	$V_m = 1,47$ $U_k = 55,16$ $P_k = 1,05$	$C_k = 81$
13	$V_m = 1,93$ $U_k = 101,5$ $P_k = 1,25$	$C_k = 151$	$V_m = 2,33$ $U_k = 62$ $P_k = 1,1,2$	$C_k = 124$
14	$V_m = 3,07$ $U_k = 43,5$ $P_k = 1,32$	$C_k = 89$	$V_m = 2,46$ $U_k = 38,4$ $P_k = 1,43$	$C_k = 59$
15	$V_m = 1,67$ $U_k = 85,75$ $P_k = 0,87$	$C_k = 130$	$V_m = 1,60$ $U_k = 50,5$ $P_k = 1,03$	$C_k = 62$

$$\bar{x} = 144$$

$$s = \pm 37,43$$

$$\bar{x} = 85$$

$$s = \pm 32,15$$

Tabelle Nr. 15: Harnausscheidung unter dem Einfluß
der Narkose

Patient	Vergleichs- wert (ml/15 min)	Versuchs- wert
1	17	72
2	44	16
3	53	16
4	24	10
5	19	15
6	23	98
7	24	11
8	20	21
9	20	37
10	17	72
11	40	30
12	15	30
13	30	30
14	25	10
15	13	18
16	93	13
17	28	17
18	44	15
19	17	14
20	10	45
21	36	28
22	32	22
23	29	35
24	46	37
25	25	24

$$\begin{array}{lcl} \bar{x} = 29,76 & & 29,44 \\ s = \pm 17,32 & = \pm & 21,22 \end{array}$$

LITERATURVERZEICHNIS

- Aprahamian, H.A.: The influence of general anesthetics on water and solute excretion in man
Ann. Surg. 150 122 (1959)
- Bachmann, L.: The antidiuretic effect of anesthetic agents
Anesthesiology 16 939 (1955)
- Balint: Nierenclearance, Jena 1965
- Benhold, H.,
H. Ott,
M. Wiech. Über den Bindungsunterschied leber- u. nierengängiger Substanzen an Serumeiweißkörper
Dtsch. med. Wschr. 75 19 (1950)
- Black, G.W.,
V. McKane. Respiratory and metabolic changes during methoxythurance and halothane anaesthesia
Brit. J. Anaesth. 37 409 (1965)
- Blackmore et al.: Renal and cardiovascular effects of Halothan
Anesthesiology 21 489 (1960)
- Blake: Some effects of pentobarbital anesthesia on renal hemodynamics water and electrolyte excretion in the dog
Am.J. Physiol. 191 393 (1957)
- Brody, T.M.,
Bain, J.A. Effect of barbiturate on oxidative phosphorylation
Proc. Soc.exp.Biol. 77 50 (1951)
- Cortney, M.A.,
W. Nagel,
K. Thureau. A micropuncture study of the relationship between flow-rate through the loop of Henle and sodium concentration in the early distal tubule
Pflügers Arch.Ges.Physiol. 287 286 (1966)
- Deutsch, S. et al.: Effects of Halothane Anesthesia on Renal Function in Normal Man
Anesthesiology 27 793 (1966)
- Eger, W.,
W. Hügin. Ballistographische Untersuchungen bei Narkose, besonders zur Frage der Hypertonie unter Halothan
Anästhesist 10 38 (1961)

- Forster, R.P.,
J.V. Taggart: Renal tubular transport: Effect of
2,4-dinitrophenol and related compounds
on phenol red transport in the isolated
tubules of the flounder
Amer.J.Physiol. 161 167 (1950)
- Geisthövel, W.: Die postoperative Anurie
Hildesheim 1947
- Goldring,
Chasis: Hypotension and hyp. Diseases
The Commonwealth NY 1944
- Graser, F. In: Handbuch der Kinderheilkunde
Bd. II/Teil 1
Berlin, Heidelberg, New York 1966
- György, L.,
J. Porszasz: Beiträge zur adrenolyt. Wirkung der
Parasympatholytika
Acta physiol. Acad.Sc.hung. 5 181 (1954)
- Habif, D. et al: The Renal and Hepatic Blood, Flow,
Gl. Filtr. Rate, a. Urinary Output of
Electrolytes During Cyclopropane, Ether
a. Thiopental Anesthesia, Operation, and
the Immediate Postoperative Period
Surgery 30 241 (1951)
- Hauschild, F. u.
V. Görisch: In: Einführung in die Pharmakologie
und Arzneiverordnungslehre
VEB Thieme, Leipzig 1964
- Heidland, H.: Vergleichende Untersuchungen von
Phenolrot-u. PAH-Clearance bei Normal-
personen u. Pyelonephritispatienten
Verh.dtsch.Ges.In. Med. 71 690 (1965)
- Hoag, S.K.,
R.P. Forster: Run-out of chlorphenol red following
luminal accumulation by isolated renal
tubulus of the flounder in vitro
J.cell.comp.Physiol. 51 241 (1958)
- Hubmann, R.,
J. Braun: Klinische Bedeutung und Grenzen der
Phenolrotprobe
Urologe 4 244 (1965)
- Hugin, W.: Halothan- Eine Übersicht u. Bewertung
Der Anästhesist 13 306 (1964)
- Joliffe,
Chasis: The filtration and secretion of
exogenous creatinine in man
Amer.J. Physiol. (1933)
- Kovacs, G.S. et al: Effect of autonomic blocking agents on
surgical antidiuresis in dogs
Ann.Surg. 147 375 (1958)

- Kleinschmidt, A.: In Dennig: Lehrbuch der Inneren Medizin
1966 Stuttgart
- Kleinschmidt, A.: In Handbuch der Inn. Medizin
Bd. 8/Teil 1, 5. Auflage
Berlin, Heidelberg, New York 1968
- Kuschinsky, G.,
H. Langecker: Diurese, Filtration u. Sekretion der
Niere unter dem Einfluß verschiedener
Pharmaka
Naunyn-Schmiedebergs Arch. f. exp.
Patholog. u. Pharmakolog. 204 718 (1947)
- Kuschinsky, G.,
H. Langecker: Über die Wirkung des Atropins auf die
Nierenfunktion
Naunyn-Schmiedebergs Arch. f. exp. Patho-
log. u. Pharmakolog. 208 35 (1949)
- Lapides, J.,
J.M. Bobbit: Preoperative estimation of renal function
J. amer. med. Ass. 166 866 (1958)
- Lutzmann, L.,
F. Uter: Experimentelle u. klinische Studien zur
Thiopentobarbitalnarkose
Anästhesist 10 69 (1961)
- Mazze et al.: Renal Function During Anesthesia and
Surgery 1. The Effects of Halothane
Anesthesia
Anesthesiology 24 279 (1963)
- Miller, J.R. et al: Effect of Halothane Anesthesia on Renal
Tubular Function in Man
Anesth. Analg. 44 236 (1965)
- Moeller, J.: Klinische Erfahrungen zur Bewertung der
Phenolrotprobe
Klin. Wschr. 37 1185 (1959)
- Moeller, J.,
H. Bedö: Die Phenolrotausscheidung als Funktions-
prüfung der Niere
Ärztl. Wschr. 7 1125 (1952)
- Mokotoff, R.,
G. Ross,
L. Leiter: Renal plasma flow and sodium reabsorption
and excretion in congestive heart failure
J. clin. Invest. 27 1 (1948)
- Mudge, G.H.,
J.V. Taggart: Effect of acetate on the renal excretion
hippurate in the dog
Amer. J. Physiol. 161 191 (1950)
- Ochwadt, B.K.,
R.F. Pitts: Disparity between phenol red and diodrast
clearances in the dog
Amer. J. Physiol. 187 318 (1956)

- Papper, S. et al.: The effect of morphine sulfate upon the renal excretion of water and solute in man
J. Lab. clin. Med. 50 692 (1957)
- Popper, Mandel, Mayer: Zur Kreatininbestimmung im Blute
Biochem.Z. 291 354 (1937)
- Prat, V. S. Kocvara: Separated clearances 2. Changes in the activity of the kidney following catheterization of the ureters
Physiol. Bohemoslov. 4 283 (1955)
- Price, H.L.: General Anesthesia and Homeostasis
Physiol. Reviews 40 187 (1960)
- Raventos, J.: The Action of Fluothane-A-new Volatile Anaesthetic
Brit.J. Pharmacol. 11 394 (1956)
- Rehberg, P.B.: Studies of kidney function 1. The rate of Filtration and reabsorption in the human kidney
Biochem. J. 20 447 (1926)
- Reubi, F.: Nierenkrankheiten
Bern, Stuttgart 1960
- Rollhäuser, H.: Untersuchungen über den örtlichen u. zeitlichen Ablauf der Phenolrotausscheidung in den Tubuli der unbeeinflussten Rattenniere
Z.Zellforsch. 51 348 (1960)
- Rothauge, C.F.: Bestimmung der Nierenfunktion
Habil.Schrift 1963
- Rowntree, L.G.: An experimental a. clinical study of the functional activity of the kidneys by means of phenolsulphonphthalein
J.Pharm. ad. Exper.Therap. 2 579 (1910)
- Rush, B.F. E. Fishbein, R.J. Wilder: Effect of Operative Trauma Upon Renal Function in older Patients
Ann. Surg. 162 863 (1965)
- Schaumann, O.: Morphin u. morphinähnliche wirkende Verbindungen, In: Handbuch der exp. Pharmakologie Bd. 12 Berlin, Göttingen, Heidelberg 1957
- Scheler, F. et al: Beeinflussung der Nierenfunktion durch Mannitinfusion bei akuter und chron. Niereninsuffizienz.
Schweiz. Med.Wschr. 95 1133 (1965)

- Schirmeister, G.,
H. Willmann,
H. Kiefer. Endogenes Kreatinin im Serum und Harn
Klin. Wschr. 41 878 (1963)
- Schirmeister, G., et al: Für u. wider die Brauchbarkeit der
endog. Kreatininclearance in der funk-
tionellen Nierendiagnostik
Dtsch. med. Wschr. 89 1640 (1964)
- Serra, G.C.: Anestesia, rianimazione ed insufficiencia
renali acute post-operatori
Minerva anest. (Torino) 28 274 (1962)
- Shannon, J.A.: The renal excretion of creatinine in man
J. clin. Invest. 14 103 (1935)
- Stamm, D.: Tagesschwankungen der Konzentration dia-
gnostisch wichtiger Blutbestandteile
Habil. Schrift 1966)
- Thauer, R.: Verhandlg. d. deutsch. Ges. f. Kreis-
laufforschung Bd. 23 (1957)
- Thurau, K.: In: Handbuch der Inneren Medizin
Bd. 8/Teil 1 5. Auflage, Berlin, Heidel-
berg, New York 1968
- Van der Waerden, B.L.,
E. Nievergelt: Tafeln zum Vergleich zweier Stichproben
mittels X-Test und Zeichentest
Springer-Berlin, Göttingen, Heidelberg 1956
- Vorherr, H.,
J. Hüter: Die Wirkung von Dolantin auf die Diurese
bei Mensch und Ratte
Klin. Wschr. 43 1053 (1965)
- Wetzels, E. et al: Renale Hämodynamik während herzchirurgi-
scher Eingriffe mit Hilfe der extrakorpo-
ralen Zirkulation bei Anwendung von
Mannit.
Zentrbl. f. Chirurg. 92 2495 (1967)

Herrn Prof. Dr. med. C.F. Rothauge danke ich
für die Überlassung des Themas und die vielgestal-
tige Mithilfe.

Weiterhin danke ich Herrn Prof. Dr. med. H. L'Allemand
und Herrn Oberarzt Dr. med. R. Voss für ihre Unter-
stützung bei der Durchführung der Arbeit.

L e b e n s l a u f

Am 9. Januar 1943 wurde ich, Volker M e t z, als einziges Kind des heutigen Regierungs-Amtmanns Paul Metz und seiner Ehefrau Elise geb. Weitzel in Giessen geboren.

In Giessen besuchte ich von 1949 bis 1953 die Volksschule. Nach bestandener Aufnahmeprüfung war ich Schüler des Liebig-Gymnasiums Giessen, wo ich 1962 die Reifeprüfung bestand.

Im Sommersemester 1962 begann ich das Medizinstudium an der Justus Liebig-Universität in Giessen. Nach zwei Semestern bestand ich die naturwissenschaftliche Vorprüfung, nach weiteren drei Semestern die ärztliche Vorprüfung. Auch meine folgende Studienzeit verbrachte ich mit Ausnahme des Sommersemesters 1965, in dem ich in Kiel immatrikuliert war, in Giessen.

Am 26. Januar 1968 schloß ich mein Medizinstudium an der Justus Liebig-Universität Giessen mit dem Staatsexamen ab.

Vom 1. April bis 30. September 1968 war ich Medizinalassistent in der Chirurgischen Universitätsklinik Giessen, danach vom 1. Oktober 1968 bis 28. Februar 1969 im Georg Ritter-Krankenhaus in Brückenau auf der gynäkologisch-geburtshilflichen Abteilung. Seit dem 1. März 1969 bin ich Medizinal-Assistent an der Urologischen Abteilung der Justus-Liebig-Universität Giessen.

